

## 未治療肺癌患者における複合がん免疫療法治療効果予測因子の探索

### 1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科では、現在未治療進行・再発非小細胞肺癌および進展型小細胞肺癌の患者さんを対象として、複合がん免疫療法治療効果予測因子の探索に関する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2026年3月31日までです。

### 2. 研究の目的や意義について

Programmed Death-1 (PD-1) は、ヒトの T 細胞(体内の悪い細胞や細菌等を攻撃し、除去する働きをする細胞)に発現するタンパク質であり、ヒトの体中では Programmed Death-Ligand1(PD-L1)および Programmed Death-Ligand2(PD-L2)と結合することにより、免疫反応を抑えるとされています。通常は、この作用により、ヒトの体での過剰な免疫反応を抑える働きをしています。

癌細胞にも PD-L1/PD-L2 が発現しており、PD-1 と結合することで体内において T 細胞が癌細胞を攻撃する働きを抑えてしまいます。これにより、T 細胞が働かないために癌細胞を殺す力が抑えられ、癌細胞が生き残り、増殖すると考えられています。この結合を阻害するのが免疫チェックポイント阻害剤です。

現在、進行再発非小細胞肺癌の患者さんに標準治療として免疫チェックポイント阻害剤を使用した癌免疫療法が行われています。これまでの単剤使用に加えて、最近では化学療法との併用、もしくは免疫チェックポイント阻害剤の併用といった、いわゆる複合がん免疫療法が 1 次治療で承認され、現在主に対象となる患者さんには 1 次治療で免疫チェックポイント阻害剤が投与されることが多くなってきています。これまで、治療効果予測因子として、腫瘍細胞における PD-L1 タンパク発現が注目されていましたが、1 次治療で投与される複合がん免疫療法は、PD-L1 発現に関わらず投与可能であり、さらに、免疫チェックポイント阻害剤の併用に関する臨床試験結果から、PD-L1 発現に関わらず同程度の効果が期待されています。以上のことから、1 次治療における複合がん免疫療法治療効果予測因子の探索が急務です。

そこで、我々は未治療進行・再発非小細胞肺癌に対して複合がん免疫療法が投与された症例を対象に、臨床病理学的因子と予後および治療効果との関連を調べることにしました。

また、非小細胞肺癌だけではなく、進展型小細胞肺癌に対しても、1 次治療で複合がん免疫療法が現在承認されています。明確な予後および治療効果予測因子が同定されておらず、

本研究では、進展型小細胞肺癌症例においても同様に検討を行うことにしました。

### 3. 研究の対象者について

九州大学病院、九州がんセンター、北九州市立医療センター、済生会福岡総合病院、浜の町病院の5施設で、2018年12月から2021年3月までに、1次治療として複合がん免疫療法の下記レジメンが治療開始となった未治療進行・再発非小細胞肺癌患者さんおよび進展型小細胞肺癌患者さんを対象とします。目標症例数は、220例（九州大学病院：40例）です。

1. Pembrolizumab + Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed（50例）
2. Pembrolizumab + Carboplatin + Nab-Paclitaxel（50例）
3. Atezolizumab + Carboplatin + Nab-Paclitaxel（20例）
4. Atezolizumab + Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed（20例）
5. Atezolizumab + Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab（20例）
6. Nivolumab + Ipilimumab（10例）
7. Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed（10例）
8. Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel（10例）
9. Atezolizumab + Carboplatin + Etoposide（20例）
10. Durvalumab + Cisplatin/Carboplatin + Etoposide（10例）

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

### 4. 研究の方法について

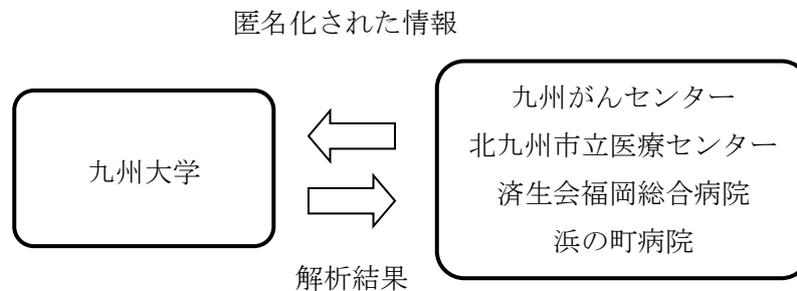
この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。取得した情報を分析し、複合がん免疫療法治療効果予測因子と関連する因子を明らかにします。

〔取得する情報〕

- ① 臨床所見（年齢、性別、身長、体重、BMI、喫煙歴、ECOG PS、臨床病期、併存症）
- ② 薬剤使用歴（整腸剤、プロトンポンプインヒビター、スタチン製剤、抗生剤、ステロイド）
- ③ 血液所見（WBC（白血球分画）、RBC、Hb、Ht、TP、Alb、AST、ALT、LDH、CHE、BUN、Cre、T.Bil、D.Bil、ALP、 $\gamma$ -GTP、AMY、CPK、CRP、T.chol、TG、HDL、LDL、Na、K、Cl、Ca、P、CEA、SCC、NSE、SYFRA、proGRP）
- ④ 画像所見（L3レベルの骨格筋面積、原発巣の発生部位、ブラ壁発生の有無、脳転移有無、骨転移有無、肝転移有無、FDG-PETのSUV max値）

- ⑤ 病理学的所見（組織型、病理組織学的診断）
- ⑥ 遺伝子検査所見（EGFR、ALK、ROS1、RET、MET、BRAF、KRAS）
- ⑦ PD-L1 発現
- ⑧ 治療レジメン
- ⑨ RECIST 判定による最良効果（RECIST version 1.1 に従う）
- ⑩ 無増悪生存期間、全生存期間、癌特異的無増悪生存期間、癌特異的生存期間
- ⑪ 術後再発症例については、術式およびリンパ節郭清範囲
- ⑫ 有害事象の有無・その種類
- ⑬ 発酵食品の食歴（ヨーグルト、チーズ、納豆摂取の頻度）

共同研究機関 4 施設の研究対象者についても、上記の患者情報を匿名化した状態で、郵送、手渡しもしくはメールにて収集し、詳しい解析を行う予定です。



## 5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者のカルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野・准教授・吉住朋晴の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

## 6. 試料や情報の保管等について

〔情報について〕

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野において同分野准教授・吉住朋晴の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られた研究対象者の情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

## 7. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科 部局運営費であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

（窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082）

## 8. 研究に関する情報や個人情報の開示について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

## 9. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所 (分野名等)	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野 九州大学病院 呼吸器外科 (2)
研究責任者	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科 准教授 吉住朋晴
研究分担者	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科 共同研究員 高田和樹 九州大学病院 呼吸器外科 (2) 診療講師 竹中朋祐 九州大学病院 呼吸器科 診療准教授 岡本勇 九州大学病院 呼吸器外科 (2) 医員 小野雄生

共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	1. 山口大学大学院 医学統計学分野 教授 下川元継	解析助言
	2. 九州がんセンター 呼吸器腫瘍科 医長 岡本龍郎	情報の収集
	3. 北九州市立医療センター 呼吸器内科 主任部長 井上孝治、呼吸器外科 統括部長 濱武基陽	情報の収集
	4. 済生会福岡総合病院 外科 部長 三浦奈央子、呼吸器内科 主任部長 綿屋洋	情報の収集
	5. 浜の町病院 呼吸器内科 部長 前山隆茂	情報の収集

## 10. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、事務局までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学病院 呼吸器外科 (2) 医員 小野雄生 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466 (内線 5466) 〔FAX〕 092-642-5482 メールアドレス：ono.yuki.015@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	---